



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 octobre 2007

Examen des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 2 février 2002 (JO du 26 mars 2001)

PENTASA 500 mg, comprimé
B/100 - Code CIP : 322 788-8

PENTASA 1g, granulés en sachet
B/120 - Code CIP : 344 247-7

PENTASA 1g, suppositoire
B/15 - Code CIP : 335 028-4

Laboratoire FERRING

Mésalazine

Date d'AMM : 500 mg comprimé (18/06/1990) - 1 g granulé en sachet (24/07/1997) - suppositoire (29/05/1992)

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et réévaluation du service médical rendu dans le Crohn

Renouvellement conjoint des spécialités :

PENTASA 1g/100ml, suspension rectale
B/5 - Code CIP : 329 347-4

PENTASA 2g, granulés en sachet dose
B/60 - Code CIP : 367 587-9

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mésalazine

1.2. Indications

PENTASA 500 mg, comprimé

PENTASA 1 g et 2 g granulés

Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien

- Maladie de Crohn : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes.

PENTASA 1 g, suppositoire

- Localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) des poussées légères à modérées de rectocolite hémorragique.

PENTASA 1g/100 ml, suspension rectale

- En monothérapie : les formes basses (ne dépassant pas l'angle colique gauche) de rectocolite hémorragique en poussée légère ou modérée.
- En association aux autres traitements de la rectocolite hémorragique (salazosulfapyridine orale, corticoïdes oraux ou locaux) : les formes récidivantes ou résistantes à ces traitements.

1.3. Posologie

PENTASA 500 mg, comprimé

Rectocolite hémorragique :

- Traitement d'attaque :
2 à 4 g par jour soit 4 à 8 comprimés à 500 mg par jour, à répartir en 2 à 4 prises au cours des repas. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement.
La durée de traitement recommandée est de 4 à 8 semaines.
- Traitement d'entretien :
1 à 2 g par jour soit 2 à 4 comprimés par jour à 500 mg, à répartir en 2 prises au cours des repas.

Maladie de Crohn :

- Traitement d'attaque :
4 g par jour soit 8 comprimés à 500 mg par jour, à répartir en 2 à 4 prises au cours des repas pendant 4 à 16 semaines.
- Traitement d'entretien :
2 g par jour soit 4 comprimés à 500 mg par jour, à répartir en 2 prises au cours des repas.

PENTASA 1 g et 2 g granulés

Voie orale.

Avaler le contenu du sachet sans croquer, avec un peu d'eau.

Rectocolite hémorragique :

- Traitement d'attaque :
2 à 4 g par jour (soit 2 à 4 sachets à 1g par jour, à répartir en 2 à 4 prises au cours des repas) (soit 1 à 2 sachets à 2 g par jour, à répartir en 1 à 2 prises au cours des repas).
La posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement.
La durée de traitement recommandée est de 4 à 8 semaines.
- Traitement d'entretien : 1 à 2 g par jour (soit 1 à 2 sachets à 1 g par jour, à répartir en 2 prises au cours des repas ou 1 sachet à 2 g par jour à prendre au cours du repas).

Maladie de Crohn :

- Traitement d'attaque : 4 g par jour (soit 4 sachets à 1 g par jour, à répartir en 2 à 4 prises au cours des repas) (soit 2 sachets à 2 g par jour, à répartir en 2 prises au cours des repas) La durée de traitement recommandée est de 4 à 16 semaines.
- Traitement d'entretien : 2 g par jour (soit 2 sachets à 1 g par jour, à répartir en 2 prises au cours des repas) (soit 1 sachet à 2 g par jour à prendre au cours du repas).

PENTASA 1 g, suppositoire

Voie rectale.

1 suppositoire par jour pendant 2 semaines, à renouveler au besoin pendant 2 semaines.
Introduire le suppositoire profondément dans le rectum, de préférence le soir au coucher.

PENTASA 1 g/100ml, suspension rectale

Voie rectale.

Un lavement par jour, le soir au coucher, pendant 2 semaines, éventuellement pendant 3 à 4 semaines.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC 2007

A : Voies digestives et métabolisme
07 : Antidiarrhéïques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
E : Anti-inflammatoires intestinaux
C : Acide aminosalicylique et analogues
02 : Mésalazine

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Il s'agit des médicaments de la classe des acides aminosalicylés (5-ASA) et analogues administrés par voie orale ou rectale.

Voie orale :

FIVASA (Mésalazine)	400 mg et 800 mg, comprimé
ROWASA (Mésalazine)	250 mg et 500 mg, comprimé

DIPENTUM (olsalazine)	250 mg et 500 mg, gélule (uniquement dans la rectocolite hémorragique)
-----------------------	---

SALAZOPYRINE (sulfasalazine)	500 mg comprimé (uniquement dans la rectocolite hémorragique, et dans la maladie de Crohn dans sa localisation colique).
------------------------------	---

Voie rectale :

FIVASA (mésalazine)	500 mg suppositoire 1 g/100 ml suspension rectale
---------------------	--

ROWASA (mésalazine)	500 mg suppositoire (uniquement dans les localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses de rectocolite hémorragique).
---------------------	---

QUADRASA (p-aminosalicylate de sodium)	2 g poudre pour solution rectale (uniquement pour les formes basses de rectocolite hémorragique, ne dépassant l'angle colique gauche).
---	--

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Les glucocorticoïdes oraux, les immunosuppresseurs et immunomodulateurs.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES DANS LA MALADIE DE CROHN

3.1. Efficacité

N'ont été prises en compte que les études comparatives versus placebo ou comparateur actif disposant d'une AMM et de méthodologie acceptable, portant sur des critères ayant une pertinence clinique.

3.1.1. Traitement d'attaque

Données déposées par le laboratoire :

Le laboratoire a présenté une méta-analyse Hanauer 2004¹ ainsi que sept études cliniques dont :

- 4 versus placebo (Singleton et al 1993², Saverymuttu et al 1986³, Rasmussen et al 1987⁴, Mahida et al 1990⁵) et,
- 3 versus comparateurs actifs (salazopyrine, budésonide, ciprofloxacine) (Brillanti et al 1989⁶, Thomsen et al 1998⁷, Colombel et al 1999⁸).

Les résultats de ces études ne seront pas détaillés car les posologies de PENTASA et/ou la durée du traitement n'ont pas été conformes à l'AMM. Par ailleurs, ces études sauf celle de Singleton et al 1993, n'ont pas été retenues dans la méta-analyse Hanauer de 2004 en raison de leurs faiblesses méthodologiques (non comparatives, de faible effectif...).

Méta analyse Hanauer 2004¹ :

Elle a porté sur trois études (N = 615 patients) contrôlées versus placebo, randomisées, double aveugle ayant évalué l'efficacité du PENTASA 4g/j dans le traitement de la maladie de Crohn en phase active, avec des poussées d'intensité légère à modérée chez l'adulte.

Le critère principal d'évaluation a été la réduction moyenne du CDAI* (Crohn's Disease Activity Index) entre l'inclusion et la 16^{ème} semaine.

Les patients ont reçu pendant 16 semaines soit PENTASA (n=304) à la posologie de 4g/j soit le placebo (n=311).

Résultats : (Analyse en ITT)

Il a été observé une différence statistiquement significative en faveur de PENTASA par rapport au placebo sur la réduction moyenne du CDAI (-63 vs -45, p=0.04). Cependant, la différence observée (-18 points, IC 95% [-35, -1]) n'est pas cliniquement pertinente. En effet, selon l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)⁹, la réponse clinique est définie comme une réduction du CDAI $\geq$ 70-100 points.

Recherche bibliographique :

L'analyse de la littérature n'a pas permis de recenser d'autres études de qualité méthodologique acceptable.

* Le CDAI est un indice d'activité constitué de 8 items. Il permet de définir la sévérité de la maladie de Crohn (légère : 150-220, modérée : 220-450 et sévère : > 450). Il est également utilisé pour définir la réponse au traitement ou la rémission clinique.

3.1.2 Traitement d'entretien

3.1.2.1 Maintien de la rémission induite par un traitement médicamenteux

Données déposées par le laboratoire :

Le laboratoire a présenté une méta-analyse Cochrane Akobeng 2005¹⁰ ainsi que 5 études qui ne seront pas détaillées :

- trois études de faible qualité méthodologique exclues de la Cochrane Akobeng (Modigliani et al 1996¹¹ - randomisation imparfaite, Brignola et al 1992¹² - durée de traitement <6 mois et faible effectif n= 44, compte tenu de la prévalence de la maladie de Crohn, Hanauer et al 1993¹³ - étude ouverte).
- deux études (Gendre et al 1993¹⁴, Sutherland et al 1997¹⁵) déjà incluses dans la revue de la littérature Cochrane Akobeng détaillée ci-après.

Cochrane Akobeng 2005¹⁰ :

Cette méta-analyse a inclus sept essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance des 5- aminosalicylés (5-ASA) par voie orale versus placebo ou sulfasalazine dans la maladie de Crohn en traitement d'entretien après rémission induite par un traitement médicamenteux.

Le critère principal de jugement a été le taux de rechute.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 5-ASA et le placebo sur le taux de rechute endoscopique et clinique. Les auteurs n'ont identifié aucun essai clinique randomisé ayant comparé les 5ASA à la sulfasalazine avec un suivi d'au moins 6 mois.

Sur la base de cette méta-analyse Cochrane 2005, les recommandations européennes ECCO⁹ ont conclu que « les 5-ASA ne sont pas efficaces pour maintenir la rémission induite par un traitement médicamenteux (niveau de preuve 1) ».

Cependant, il convient de noter que parmi les 7 études incluses dans cette méta-analyse :

- une étude (Mahmud et al 2001¹⁶) a étudié l'olsalazine or cette molécule n'a pas l'AMM en France dans la maladie de Crohn,
- deux études parmi les 6 études ayant étudié la mésalazine, ont été réalisées avec une posologie (1 g et 1,5 g) non conforme à celle de l'AMM (Anonyme et al 1990¹⁷, Arber et al 1995¹⁸).

Par ailleurs, l'interprétation des résultats de cette méta-analyse est difficile en raison d'une hétérogénéité significative des effets thérapeutiques selon les essais. Il convient de souligner l'importante disparité des essais inclus notamment en termes de molécules testées. Dans ce contexte, aucun « effet classe » ne peut donc être retenu.

Recherche bibliographique :

L'analyse de la littérature n'a pas permis de recenser d'autres études de qualité méthodologique recevable.

3.1.2.2 Maintien de la rémission après résection chirurgicale

Les données disponibles sont contradictoires dans cette indication.

Le laboratoire a fait état :

- d'une étude contrôlée versus placebo - Brignola et al, 1995¹⁹, qui a montré la supériorité de la mésalazine 3 g/j (au lieu de 2 g recommandée par l'AMM) par rapport au placebo sur le taux de lésions endoscopiques chez 87 patients. Cette

étude ne sera pas détaillée car incluse dans la méta-analyse Camma²⁰ décrite ci-après,

- d'une étude contrôlée versus placebo - Lochs et al 2000²¹ (n =318 patients) réalisée avec une posologie supérieure à celle recommandée par l'AMM (4 g au lieu de 2 g) et qui n'a pas mis en évidence de différence entre la mésalazine et le placebo sur le taux de rechute,
- d'une étude ouverte contrôlée mésalazine 3 g/j versus azathioprine 2 mg/kg, qui n'a mis en évidence aucune différence entre ces 2 traitements- Ardizzone et al 2004²²,
- étude contrôlée mésalazine 3 g/j versus 6-mercaptopurine (50 mg/j) et placebo - Hanauer et al 2004²³, aucune différence n'a été mise en évidence entre la mésalazine et la 6MP et entre la mésalazine et le placebo pour la récurrence endoscopique et clinique.

L'analyse de la littérature a permis de recenser :

- une méta-analyse Camma 1997²⁰ qui a montré que la mésalazine à des doses comprises entre 2.4 et 3 g/j réduisait significativement le taux de rechute après traitement chirurgical. Cependant, les résultats de cette méta-analyse doivent être interprétés avec précaution en raison de sa non-exhaustivité, les auteurs s'étant limités pour la recherche bibliographique à MEDLINE. De plus, l'interprétation de cette méta-analyse est rendue difficile par l'inclusion de deux études ouvertes.
- deux études ayant comparé la mésalazine 2.4g/j et 4g/j - Ewe et al 1989²⁴ et Caprilli et al 2003²⁵, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes pour le maintien de la rémission clinique ou endoscopique à 1 an.

3.2. Tolérance

Le profil de tolérance de cette spécialité est déjà connu et aucun effet indésirable nouveau n'a été notifié depuis le précédent avis de la commission.

3.3. Conclusion

Au vu des données disponibles, la taille d'effet de PENTASA (mésalazine) dans le traitement de la maladie de Crohn est faible. Cependant, selon la conférence européenne de consensus ECCO de 2006⁹ et selon les experts, la mésalazine en raison de sa bonne tolérance conserve sa place dans le traitement dans les formes d'activité légère à modérée de la maladie de Crohn.

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DANS LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE DEPUIS LE PRECEDENT AVIS (2001)
--

4.1. Efficacité

Depuis le précédent avis de la commission,

- plusieurs études ont été réalisées dans la prévention du cancer colorectal. Ces études ne seront pas décrites car elles n'entrent pas dans le cadre des indications AMM du produit,
 - deux études de phase III et une étude de phase IV sont en cours,
 - le laboratoire a également présenté les résultats de l'étude Marteau 2005²⁶
- Cette étude contrôlée, randomisée, double aveugle a évalué l'efficacité de la mésalazine dans le traitement de la RCH chez 127 patients. Tous les patients ont reçu 4 g de mésalazine par jour pendant 8 semaines. Durant les 4 premières semaines de traitement, les patients ont également reçu soit un lavement quotidien à 1g de mésalazine soit un placebo. Le taux de rémission a été statistiquement plus important sous mésalazine (64%) que sous placebo (43%), ($p=0,03$),
- l'analyse de la littérature a permis d'identifier une méta-analyse Cochrane 2006, Sutherland et al²⁷,

Cette méta-analyse a recensé 21 études cliniques (incluant 2124 patients), contrôlées randomisées, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance des « nouveaux » 5ASA à la sulfasalazine ou au placebo dans la rémission des rectocolites hémorragiques. La durée minimale de traitement a été de 4 semaines. Parmi ces études, 9 ont comparé les 5-ASA au placebo et 12 les 5-ASA à la sulfasalazine.

Le critère principal de jugement a été l'échec à maintenir une rémission clinique ou endoscopique.

Il a été mis en évidence une différence en faveur des 5-ASA par rapport au placebo sur le critère principal : OR =0,47 (IC95%, 0,36-0,62) et un NNT = 6.

Aucune différence n'a été mise en évidence sur le critère principal entre les 5-ASA et la sulfasalazine : OR =1,29 (IC95%, 1,05-1,57) et un NNT =-19.

4.2. Tolérance

Le profil de tolérance de la spécialité n'a pas été modifié depuis le dernier examen par la commission.

4.3 Conclusion

Les données disponibles confirment l'efficacité de la mésalazine en traitement d'attaque et d'entretien de la RCH. Le profil de tolérance paraît satisfaisant dans cette indication. Au total, les données disponibles ne remettent pas en cause le rapport efficacité /effets indésirables de cette spécialité dans la RCH.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (CMA mai 2007), les spécialités PENTASA ont fait l'objet de 202 000 prescriptions.

- La forme **comprimé à 500 mg** a fait l'objet de 83 000 prescriptions réalisées essentiellement dans le cadre de :
 - Rectocolite hémorragique (28 000, 34%)
 - Maladie de Crohn (27 000, 32.5%)
 - Diarrhées, gastro-entérites (12 000, 14%).
- La forme **granulé à 2 g** a fait l'objet de 34 000 prescriptions réalisées essentiellement dans le cadre de :
 - Rectocolite hémorragique (17 000, 50%)
 - Maladie de Crohn (12 000, 35%)
- La forme **granulé à 1 g** a fait l'objet de 33 000 prescriptions réalisées essentiellement dans le cadre de :
 - Rectocolite hémorragique (22 000, 66%)
 - Maladie de Crohn (10 000, 30%)
- La forme **suppositoire à 1 g** a fait l'objet de 31 000 prescriptions réalisées essentiellement dans le cadre de :
 - Rectocolite hémorragique (19 000, 61%)
 - Maladie de Crohn (3 000, 9.6%)
 - Autres affections intestinales (8 000, 25%) comme la rectite due à une irradiation ou les hémorragies anales et du rectum

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1 Réévaluation du service médical rendu

6.1.1 Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Au vu des données disponibles dans la littérature, la quantité d'effet des 5-ASA dans le traitement d'entretien et d'attaque de la maladie de Crohn est faible. Cependant, leur faible toxicité peut justifier leur utilisation en première intention dans les formes légères à modérées.

En conséquence, leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans le traitement d'attaque et d'entretien de la maladie de Crohn.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est modéré dans le traitement d'attaque et d'entretien de maladie de Crohn.

6.1.2 Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du colon.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité de la mésalazine est établie dans cette indication.

En conséquence, leur rapport efficacité/effets indésirables est important dans le traitement d'attaque et d'entretien de la RCH.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est important dans cette indication.

6.2 Place dans la stratégie thérapeutique

6.2.1 Maladie de Crohn (European Crohn and Colitis Organization – ECCO²⁸)

Le traitement médicamenteux à visée symptomatique de la maladie de Crohn fait principalement appel aux aminosalicylés (5-ASA), aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, selon des critères de choix et des modalités de prescription dépendant notamment de la sévérité et de la topographie de l'atteinte intestinale.

Dans le traitement des poussées non sévères de la maladie, la mésalazine (PENTASA) peut être proposée mais son efficacité est limitée dans cette indication.

L'emploi des immunosuppresseurs (essentiellement azathioprine ou 6 mercaptopurine), anti-TNF-alpha, méthotrexate ou ciclosporine doit être réservé aux formes sévères cortico-résistantes ou cortico-dépendantes.

6.2.2 Rectocolite hémorragique^{29, 30}

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire intestinale chronique, d'étiologie inconnue.

Le traitement médicamenteux à visée symptomatique fait principalement appel aux aminosalicylés, aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, selon des critères de choix et des modalités de prescription dépendant notamment de la sévérité et de la topographie de l'atteinte intestinale.

Le traitement des poussées non sévères coliques étendues (avec atteinte rectosigmoïdienne ou colique gauche) repose sur l'utilisation des dérivés aminosalicylés (5-ASA) par voie orale, associée aux dérivés aminosalicylés (5-ASA et 4-ASA) par voie rectale. En cas d'échec, un traitement par un corticoïde (voie locale) peut être envisagé.

6.3 Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et à la posologie de l'AMM.

6.3.1 Conditionnements: ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.3.2 Taux de remboursement : 65%

¹ Hanauer et al. Oral Pentasa in the Treatment of Active Crohn's Disease : a meta-analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled Trials Clinical Gastroenterology and Hepatology 2004;2:379-388.

² Singleton JW et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. Gastroenterology. 1993 May;104(5):1293-301.

³ Saverymattu Sh et al. Effect of a slow-release 5'-aminosalicylic acid preparation on disease activity in Crohn's disease. Digestion. 1986;33(2):89-91.

⁴ Rasmussen SN, et al. 5-Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa. Scand J Gastroenterol. 1987 Sep;22(7):877-83.

⁵ Mahida YR, et al. Slow-release 5-amino-salicylic acid (Pentasa) for the treatment of active Crohn's disease. Digestion. 1990;45(2):88-92.

⁶ Brillanti et al. Pentasa versus sulphasalazine tablets in the treatment of Crohn's ileocolitis. Scand.J. Gastroenterol 1989; 24 : 129-130.

⁷ Thomsen O, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. N Engl J Med. 1998 Aug 6;339(6):370-4. Erratum in: N Engl J Med 2001 Nov 29;345(22):1652.

⁸ Colombel JF, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Am J Gastroenterol. 1999 Mar;94(3):674-8.

⁹ Stange, European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : definitions and diagnosis, Gut 2006;55;1-15.

¹⁰ Akobeng et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease, The Cochrane library 2005, Issue 2.

-
- ¹¹ Modigliani R et al. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission : effect on steroid withdrawal and remission maintenance, Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1996;110(3):688-93.
- ¹² Brignola C et al. Placebo-controlled trial of oral 5-ASA in relapse prevention of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37(1):29-32.
- ¹³ Hanauer Sb et al. Long-term management of Crohn's disease with mesalamine capsules (Pentasa). Pentasa Crohn's Disease Compassionate Use Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993;88(9):1343-51.
- ¹⁴ Gendre JP et al. Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Inflammatoires Digestives (GETAID). *Gastroenterology* 1993;104(2):435-9.
- ¹⁵ Sutherland LR et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997;112(4):1069-77.
- ¹⁶ Mahmud N et al. Olsalazine is not superior to placebo in maintaining remission of inactive Crohn's colitis and ileocolitis: a double blind, parallel, randomised, multicentre study. *Gut* 2001;49(4):552-6.
- ¹⁷ Anonymous. Coated oral 5-aminosalicylic acid versus placebo in maintaining remission of inactive Crohn's disease. International Mesalazine Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4(1):55-64.
- ¹⁸ Arber N et al. A controlled double blind multicenter study of the effectiveness of 5-aminosalicylic acid in patients with Crohn's disease in remission. *J Clin Gastroenterol* 1995;20(3):203-6.
- ¹⁹ Brignola C, et al. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. Italian Cooperative Study Group. *Gastroenterology*. 1995 Feb;108(2):345-9.
- ²⁰ Camma C et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113: 1465-1473.
- ²¹ Lochs H, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology*. 2000 Feb;118(2):264-73. Erratum in: *Gastroenterology* 2000 Jul;119(1):280.
- ²² Ardizzone S et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Sep;127(3):730-40.
- ²³ Hanauer SB et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology*. 2004 Sep;127(3):723-9.
- ²⁴ Ewe K et al. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. *Digestion*. 1989;42(4):224-32.
- ²⁵ Caprilli R, et al. Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Feb 15;17(4):517-23.
- ²⁶ P Marteau et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis : a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54 : 960-965.
- ²⁷ Sutherland L et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4.
- ²⁸ Travis et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : current management, *Gut* 2006;55;16-35.
- ²⁹ Marteau et al. Recommandations pour la pratique clinique dans le traitement de la Recto Colite Ulcéro Hémorragique, *Gastroenterol Clin Biol* ; Vol 28- n°10 ; cahier 2 ; octobre 2004.
- ³⁰ Kornbluth A et al. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update), *Am J Gastroenterol* 2004; 1371-1385